

Mai ismereteink szerint a glutamát és a többi excitatorikus aminosav a központi idegrendszerben és azon belül a hypothalamusban az egyik legjelentősebb ingerületátvivő anyag. Úgy tűnik, hogy a noradrenalin, a szerotonin és más excitatorikus vagy gátló neurotranszmitter mellett a glutamát alapvető és szerteágazó szerepet tölt be a hypothalamikus neuroendokrin neuronok működésének szabályozásában. Ennek ellenére, kevés információval rendelkezünk arról, hogy a glutamáterg innerváció milyen neurokémiai jelleggel bíró neuronokat érint és a különböző hypothalamikus sejtcsoportok glutamáterg afferensei honnan erednek. A glutamáterg elemek azonosítására a vezikuláris glutamáttranszporterek kimutatása ad lehetőséget. Az említett kérdéseket vizsgáltuk és az alábbi eredményeket értük el a 2003-2006. években:

1. Részletesen vizsgáltuk a mediális preoptikus area glutamáterg innervációját

- (a) A [^3H]D-aszpartát szelektív felvételén és retrográd transzportján alapuló autoradiográfiás eljárással feltérképeztük a mediális preoptikus areába projiciáló glutamaterg idegsejtek lokalizációját. Megállapítottuk, hogy ilyen neuronok a telencephalon és a diencephalon számos struktúrájában helyezkednek el. A telencephalonon túlően a laterális septumban, a bed nucleus striae terminalisban és az amygdalában detektáltunk ilyen elemeket. A diencephalikuss struktúrák közül a n. paraventricularis thalamiban és hypothalamiban, a n. suprachiasmaticusban, n. ventromedialisban, n. ventralis premammillarisban és a n. supramammillarisban fordultak elő a vizsgált areába projiciáló neuronok.
- (b) Leírtuk, hogy vezikuláris glutamáttranszporter immunoreaktív idegvégződések, melyeket specifikus glutamaterg elemeknek lehet tekinteni, aszimmetrikus szinapszissal kapcsolódnak a mediális preoptikus areában előforduló gonadotrop hormon-releasing hormon immunpozitív és más, kémiai természetét tekintve nem azonosított idegsejtekhez. Ezen megfigyelésünk az első neuromorfológiai adat annak igazolására, hogy glutamaterg elemek közvetlenül hatnak a mediális preoptikus areában lévő gonadotrop hormon-releasing hormont szintetizáló neuronokra.

2. Vizsgáltuk a *nucleus arcuatus*-ban a neuropeptid *Y*- és a *pro-opiomelanocortin*-tartalmú neuronok glutamáterg beidegzését

A sejtszomszédokban előforduló két sejtféleségről jól ismert, hogy fontos szerepet játszik a táplálékfelvétel és az energiaforgalom szabályozásában. A neuropeptid Y ezen felül még a hypophysis trof hormon elválasztásának, a szexuális magatartásnak és a testhőmérsékletnek a szabályozásában is részt vesz. Kimutattuk, hogy vezikuláris glutamáttranszporter-immunpozitív idegrostok szinaptizálnak aszimmetrikus szinapszissal neuropeptid Y- és pro-opiomelanocortin-tartalmú neuronokkal. Demonstráltuk azt is, hogy a n. arcuatában vezikuláris glutamáttranszporter-pozitív neuronok előfordulnak, ezek egy része kolokalizációban β -endorphint (a pro-opiomelanocortin egyik jelölőanyagát) is tartalmaz. Észleletünk az első adat, hogy glutamáterg beidegzése van a n. arcuatában lévő neuropeptid Y- és pro-opiomelanocortin-tartalmú idegsejteknek.

3. *Vizsgáltuk a nucleus periventricularis anteriorban és a nucleus arcuatusban szomatosztatint és növekedési hormon-releasing hormont (GHRH) termelő neuronok glutamáterg innervációját*

Kimutattuk, hogy a n. periventricularis anteriorban lévő szomatosztatint szintetizáló idegsejteken, melyek nagyrésze az eminentia medianába projiciál, glutamáterg neuronok axonterminálisai (2-es típusú vezikuláris glutamátranszporter immunreakció) végződnek, aszimmetrikus szinapszist képezve. Kimutattuk továbbá, hogy a n. arcuatusban lévő GHRH neuronokon ugyancsak vannak glutamáterg idegvégződések, s ez a szinaptikus kapcsolat is aszimmetrikus (vagyis serkentő). Megfigyeltük azt is, hogy a n. arcuatusban található szomatosztatint-pozitív idegsejteken (melyek nem végződnek az eminentia medianában) is előfordulnak glutamáterg terminálisok. – Ezen észleletek arra utalnak, hogy a glutamát irodalomból jól ismert, növekedési hormont felszabadító hatását – legalábbis részben – közvetlenül az eminentia medianába projiciáló GHRH és szomatosztatint neuronokra fejt ki.

4. *Vizsgáltuk a circadian ritmusok szabályozásában alapvető szerepet játszó, a szervezet biológiai órájának tartott nucleus suprachiasmaticus glutamáterg innervációját*

Kimutattuk, hogy ezen összetett felépítésű sejtcsoportban glutamáterg (vezikuláris glutamátranszportert tartalmazó) idegrostok végződnek GABAerg, vazóaktív intesztinális polipeptidet (VIP) valamint arginin vazopresszint (AVP) tartalmazó neuronokon. A szinaptikus kapcsolat aszimmetrikus típusú és legnagyobb számban GABAerg elemeken fordul elő. Megfigyeltük továbbá, hogy vezikuláris glutamátranszporter immunoreaktív idegsejtek is előfordulnak a n. suprachiasmaticusban, s ilyen neuronokon szinaptizáló GABAerg terminálisokat demonstráltunk. Ezen észrevételeink az első adatok arra vonatkozóan, hogy a n. suprachiasmaticusban végződő glutamáterg rostok milyen neurokémiai azonosított neuronokkal létesítenek kapcsolatot.

5. *Vizsgáltuk, hogy a n. paraventricularis glutamáterg innervációja szerepet játszik-e a szopási stimulus vagy a stressz által kiváltott prolaktin-felszabadulás közvetítésében*

Ezen kísérletekhez az alapot korábbi megfigyeléseink szolgáltatták. Ezek szerint a n. paraventricularisban vannak glutamáterg neuronok és a sejtcsoport fontos szerepet játszik a szopási inger által kiváltott prolaktinválaszban. NMDA- és nem-NMDA-receptor antagonistát a hypothalamus n. paraventricularisába adva megfigyeltük, hogy szoptató patkányban nem-NMDA-receptor antagonistá (CNQX) blokkolta a prolaktin-felszabadulást. A szer a n. dorsomedialisban avagy a n. arcuatusban hasonló hatást nem fejtett ki. A vizsgált tesztben hatástalan volt a n. paraventricularisba injektált NMDA-receptor antagonistá (MK-801). Kimutattuk továbbá, hogy a nem-NMDA-receptor antagonistá a n. paraventricularisba adva blokkolta a formalin által kiváltott plazma prolaktinszint emelkedést. Ezen észleleteink arra utalnak, hogy a n. paraventricularis glutamáterg elemei részt vesznek a szopási ingerület valamint a formalin-stressz által kiváltott hypophysis prolaktinválasz közvetítésében. Továbbra is nyitott kérdés marad, hogy végül is milyen hypothalamikus anyag idézi elő a prolaktin-felszabadulást.

Review jellegű közleményben összefoglaltuk a prolaktin-elméleti excitatorikus aminosavak általi szabályozására vonatkozó saját észleleteinket és mások megfigyeléseit.

6. *Tanulmányoztuk, hogy a nem-NMDA-receptor antagonist (CNQX) intracerebro-ventriculáris beadása mikropumpa segítségével befolyásolja-e a prolaktin- és a kortikoszteron-elválasztásban tapasztalható napi ritmust*

Le nem zárt vizsgálataink szerint a CNQX erősen mérsékelte, nagyobb adagban csaknem felfüggesztette a két hormon vérbeni koncentrációjában kimutatható napi ingadozásokat.

7. *Vizsgáltuk androgénreceptor előfordulását glutamáterg neuronokban*

Ismerve a szexuáliszteroidok kiterjedt központi idegrendszeri hatásait, tanulmányoztuk, hogy ezen hatások közvetítésében glutamáterg elemek szerepet játszanak-e. Első lépésként megvizsgáltuk, hogy androgénreceptorok előfordulnak-e glutamáterg sejtekben. Ezideig kettősen jelölt neuronokat (vagyis androgénreceptort tartalmazó glutamáterg idegsejtet) figyeltünk meg a n. ventromedialisban, n. arcuatusban és a mamilláris komplexben. Ezen megfigyelések támogatják azt a feltételezést, hogy glutamáterg neuronok részt vesznek az androgén központi idegrendszeri hatásainak közvetítésében.

A hypothalamus nucleus arcuatusában, ventromedialisában és dorsomedialisában végződő glutamáterg elemek eredősejtjeinek feltérképezésére irányuló vizsgálatokban érdemleges eredményt sajnos nem sikerült elérni, felmerült technikai problémák miatt.